

# Diuretic drug cessation in general practice : withdrawing diuretic drugs prescribed for ankle oedema

Citation for published version (APA):

de Jonge, J-W. (1993). *Diuretic drug cessation in general practice : withdrawing diuretic drugs prescribed for ankle oedema*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19931201jj>

## Document status and date:

Published: 01/01/1993

## DOI:

[10.26481/dis.19931201jj](https://doi.org/10.26481/dis.19931201jj)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



The first chapter describes the purpose and the background of this thesis. In addition, the research questions that were formulated are provided.

The GP must often decide whether to stop or continue drugs that are used chronically. However, in contrast with starting of therapies, little is known about the effects of withdrawal of many therapies. In this context, diuretic drugs prescribed for ankle oedema are of interest. There is, moreover, noticeable concern about unnecessary use of diuretics by elderly patients. In the medical geriatric literature it has been advocated that withdrawal of diuretics in elderly patients can be appropriate, in such circumstances as when patients are using diuretics for ankle oedema, given that the oedema is not caused by cardiac, renal or hepatic insufficiency. However, whether this opinion is also held in general practice is not clear. This study therefore focussed on general practice. The central objective of the work in this thesis was to determine the effects of withdrawal of diuretic drugs which are used by elderly patients for ankle oedema without symptoms of cardiac, hepatic or renal insufficiency.

Chapter two provides background information about diuretic drug use by the elderly.

The high rate of prescription of drugs to elderly patients is a subject of concern. Patients can suffer undesirable consequences such as side-effects or interactions with other drugs. In this light diuretics are of particular interest. In the Netherlands, almost one in every five people of 65 years of age or older uses diuretic drugs.

The diuretics used nowadays were introduced in the late 1950s and early 1960s. Their major effect is the promotion of water and salt diuresis. The main indications are the treatment of oedema (including pulmonary oedema) and hypertension. Many side-effects of diuretics have been described, especially disturbances in the water and electrolyte balance. Rebound oedema after withdrawal of diuretics has been reported.

Ankle oedema seems to be an important reason for use of diuretics. If the ankle

oedema is caused by cardiac, hepatic or renal failure the use of diuretics is normally useful. However, if the oedema is caused by venous insufficiency, then the use of diuretics is controversial. If diuretics are used for this indication, withdrawal seems appropriate. Nevertheless, research purely on the effects of withdrawal of diuretic drugs in elderly patients in the general practice population to whom diuretics were prescribed for ankle oedema has not taken place.

**Chapter three** presents a review on withdrawal trials of diuretic drugs. On the basis of literature, we determined whether the withdrawal of diuretic drugs in general practice is safe and adequate in elderly patients using chronic diuretics who do not have high blood pressure or symptoms of cardiac, hepatic or renal failure.

Literature published in English and Dutch was screened. Seven studies on withdrawal of diuretic drugs in elderly patients who had used diuretics chronically have been reviewed. The studies are assessed on their methodological validity on the basis of criteria for usefulness of interventions of Sackett et al. Consensus on the methodological judgement was sought between two observers on all criteria after independent assessment. Relevant outcomes of individual studies are reported in the review. If appropriate, further statistical assessment was carried out. Pooling of data was not performed because of relevant differences between the studies.

No study fulfilled the methodological criteria for a clear judgement whether diuretic withdrawal is safe and useful in the population of interest. Although the authors in the reported studies advocate that withdrawal of diuretics can be safe and appropriate in a number of situations, questions remain not only as to the long-term effects on mortality and congestive heart failure, but also as to short term effects on the degree of ankle oedema.

**Chapter four** presents an investigation to determine whether diuretics would be prescribed for ankle oedema in absence of symptoms of cardiac, hepatic or renal failure. We used a questionnaire survey to obtain information on the opinions of Dutch general practitioners about the differential diagnosis and treatment of ankle oedema in the elderly. In the questionnaire we presented the case of a 68-year-old

woman who complained of ankle oedema without any symptom or sign of heart failure. The questionnaire was sent to 200 Dutch general practitioners (response rate 64%). Venous insufficiency was mentioned by 86% and heart failure by 12% of the responders as most probable cause of the oedema. The treatment proposed by 59% was advice and/or compression therapy without drugs, while 40% would have prescribed diuretics.

Methodological issues of withdrawal are treated in chapter five. In contrast to the methodology for the investigation of starting therapies, the methodology of withdrawal research has hardly been developed. Methodological characteristics of a withdrawal trial are discussed.

Chapter six (Research methods) gives a detailed description of the design and the practical execution of the prevalence study, the withdrawal trial and the non-experimental follow-up procedure.

The prevalence study was carried out in four successive phases:

(1) an investigation to identify the patients aged 65 years or older, using diuretic drugs; (2) a patients' mail questionnaire; (3) a medical file investigation of patients who cooperated with the questionnaire; (4) an inclusion procedure, the definitive selection of patients eligible for the trial.

A randomized controlled design was chosen for the trial. During a period of six weeks, a group of patients eligible for diuretics withdrawal were followed. In the intervention group diuretic use ceased at start of the experimental period, while the control group continued to use the diuretics. The main outcome measure was the relative change in volumetric determined ankle oedema.

After the trial a non-experimental follow-up procedure was organized. At least half a year after the last trial measurement, we checked whether, why and since when diuretics were used and in addition whether important medical events had happened.

Chapter seven presents the results of the prevalence study. We were able to screen the population in fifteen practices on the criteria: aged 65 years or older and being

prescribed diuretic drugs. We traced 1202 patients who met those criteria. On the basis of data from six computerized practices we found a prevalence rate of 17% in the age group 65 years or older having been prescribed diuretic drugs in the preceding half year. On being asked, 40% of the patients reported using diuretics for hypertension and 39% for swollen ankles. Those patients' doctors stated that in 55% of the cases prescription of diuretics was for hypertension, in 23% for heart failure and in 13% for ankle oedema. After selection we could trace 383 patients who appeared to use diuretics for ankle oedema. Ultimately in only 66 cases did stopping diuretics for the trial appear to be possible without any contra-indication. The most frequent contra-indication found was the risk of developing heart failure after withdrawing diuretic therapy. Furthermore, additional use of diuretics for hypertension was an important reason for exclusion. Thus it appeared to be difficult to find patients where it was clearly indicated to withdraw diuretics on the basis of the criterion: diuretic use for ankle oedema without symptoms of heart, hepatic or renal failure.

We conclude that each doctor should make a thorough evaluation of the necessity of diuretic therapy before prescribing diuretics since withdrawal of the therapy will at the very least be complicated by several contra-indications, even when the diuretics are used for a relatively weak indication such as ankle oedema.

Chapter eight describes the results of the withdrawal trial. Eventually 63 patients were enrolled in the trial. The withdrawal group consisted of 34 patients and the control group of 29 patients. In eight patients the withdrawal failed, in four cases due to medical reasons in spite of our thorough selection procedure. In 26 of 34 patients diuretics were withdrawn successfully during a period of six weeks. Rebound ankle oedema occurred causing a temporary increase of 3.5% (95% confidence interval 1.8% - 5.2%) in the mean oedema index. The peak level was reached in the third week, after which the oedema appeared to be returning to baseline level.

Half-a-year after the trial it appeared that the majority of patients had resumed use of diuretic drugs (62%).

Concerning the long-term effect of withdrawal, uncertainty remains. In the non-experimental follow-up period, one patient died from a myocardial infarction, while another suffered from symptoms of a stroke, which did not persist. Both had participated in the withdrawal group. One patient who had participated in the control group suffered from symptoms of a myocardial infarction. However, since the follow-up had no experimental design no evidence for differences between both groups concerning any long-term effect could be obtained.

Our study shows that withdrawing diuretic drugs in elderly long-term users is feasible in a selected population. On the basis of the clinical course of the patients who completed the full protocol in the withdrawal trial, we conclude that withdrawal of diuretic drugs in patients using diuretics because of ankle oedema leads to an increase of oedema which is only temporary. The process seems to be reversible in patients in good clinical condition.

**Chapter nine** (the general discussion) reviews the main findings and discusses the research methods that we applied. In addition recommendations for further research and clinical practice are provided.

A small number of patients appeared to be eligible for withdrawal of diuretics in the trial. The problem of misuse of diuretics for ankle oedema seems not as widespread as was concluded on the basis of literature and previous research. In addition only a minority of the patients selected were eligible for withdrawal, given that they had no 'contra-indications' for cessation of diuretic therapy.

We obtained evidence that withdrawal of diuretic drugs does not lead to a permanent increase of oedema. A temporary rebound oedema must be expected. However, uncertainty remains regarding the long-term effects of withdrawal, both on the basis of the literature review and our experiment. We conclude that withdrawal of diuretics should only be performed after thorough consideration and under adequate medical monitoring.

Further research might find answers on such issues as:

- the difference between various types of diuretics, regarding magnitude and the duration of the rebound effect, and

- the long-term effects of continued withdrawal.

In future doctors will face more and more situations in which patients are using all kinds of therapies chronically. Further research is necessary to obtain knowledge about the possibility and the effects of withdrawal of therapies.

Several issues for which well defined guidelines exist in common intervention trials need reconsideration in withdrawal trials. Further development of the investigation methods for withdrawal is required.

### *Samenvatting*

In hoofdstuk één worden kort het doel en de achtergrond van dit proefschrift beschreven. Bovendien worden de afzonderlijke vraagstellingen behandeld.

De huisarts wordt regelmatig geconfronteerd met de keuze geneesmiddelen die chronisch gebruikt worden opnieuw voor te schrijven of te staken. In tegenstelling tot het starten, is er weinig bekend over effecten van het **staken** van allerlei therapieën. Diuretica voorgeschreven als behandeling van enkeloedeem zijn van belang in dit opzicht. Er bestaat zorg over onnodig diuretica gebruik door ouderen. In de geriatrische literatuur wordt het staken van diuretica in een aantal situaties aanbevolen, onder andere wanneer patiënten diuretica gebruiken vanwege enkeloedeem, waarbij geen tekenen zijn van decompensatio cordis, lever- of nierfalen. Of dit ook geldt voor de situatie in de huisartspraktijk is niet duidelijk. De centrale doelstelling van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is na te gaan wat het effect is van het staken van diuretica, bij patiënten die diuretica gebruiken vanwege enkeloedeem waarbij geen sprake is van decompensatio cordis, lever- of nierfalen.

Hoofdstuk twee bespreekt het gebruik van diuretica door ouderen.

Het grote aantal van ouderen die geneesmiddelen gebruiken, is een punt van zorg. Patiënten kunnen getroffen worden door ongewenste effecten als bijwerkingen of interacties met andere geneesmiddelen. Diuretica zijn in dit opzicht van belang. In



Nederland gebruikt bijna 20% van de mensen van 65 jaar en ouder een diureticum. De momenteel gebruikte diuretica werden geïntroduceerd in de late jaren vijftig en de vroege jaren zestig. De belangrijkste indicaties zijn, de behandeling van oedemen (inclusief longoedeem) en hypertensie. Vele bijwerkingen van diuretica zijn beschreven, in het bijzonder stoornissen in de water en zout balans. Het ontstaan van "rebound" oedeem na het staken van diuretica is gerapporteerd.

Enkeloedeem lijkt een belangrijke reden te zijn voor het gebruik van diuretica. Wanneer enkeloedeem het gevolg is van decompensatio cordis, lever- of nierfalen kunnen diuretica geïndiceerd zijn. Als het oedeem echter het gevolg is van veneuze insufficiëntie, dan is het toepassen van diuretica controversieel. Wanneer diuretica in deze situatie gebruikt worden, lijkt stoppen zinvol. Er is echter geen onderzoek gedaan naar de effecten van het staken van diuretica in deze omstandigheid bij patiënten in de huisartspraktijk.

**Hoofdstuk drie** geeft een overzicht van klinische trials waarin het staken van diuretica werd onderzocht. Op basis van de literatuur probeerden wij te bepalen of het staken van diuretica in de huisartspraktijk, veilig en zinvol is, bij ouderen die diuretica langdurig gebruiken zonder symptomen van hypertensie, decompensatio cordis, lever- of nierfalen te hebben. Engels- en Nederlandstalige literatuur werd gescreend. Zeven onderzoeken naar effecten van het staken van diuretica bij ouderen die langdurig diuretica gebruikten werden geanalyseerd. De onderzoeken werden beoordeeld op hun methodologische validiteit op basis van de criteria van Sackett et al. Na eerst een onafhankelijk oordeel gevormd te hebben, werd door twee beoordelaars consensus gezocht over het al of niet voldoen van de studies aan de vooraf gedefinieerde criteria. Relevante resultaten van de studies worden beschreven in het overzicht. Indien zinvol werd nadere statistische analyse verricht van de gegevens uit de studies. De gegevens werden niet ge-pooled vanwege relevante verschillen tussen de studies onderling.

Geen enkel onderzoek voldeed aan de methodologische criteria om op volledig betrouwbare gronden te kunnen oordelen of het staken van diuretica veilig en nuttig is in de betreffende populatie. De auteurs van de onderzochte studies geven aan dat

het staken van diuretica veilig en nuttig kan zijn in een aantal situaties. Er blijven echter vragen open over de lange termijn effecten op zowel de mortaliteit als decompensatio cordis, maar ook over het directe effect op enkeloedeem.

In hoofdstuk vier wordt een studie beschreven waarin werd onderzocht of diuretica voorgeschreven worden voor enkeloedeem in afwezigheid van symptomen van decompensatio cordis, lever- of nierfalen. Om inzicht te krijgen in de mening van Nederlandse huisartsen over differentiële diagnose en de behandeling van enkeloedeem bij een oudere patiënt(e) werd een enquête verricht aan de hand van een gefingeerde ziektegeschiedenis van een 68-jarige patiënte met enkeloedeem zonder duidelijke aanwijzingen voor een hartziekte. De enquête werd aan 200 huisartsen gestuurd ("respons rate" 64%). Veneuze insufficiëntie werd door 86% en decompensatio cordis door 12% van de respondenten als meest waarschijnlijke oorzaak genoemd. De voorgestelde behandeling was in 59% niet medicamenteus (o.a. houdingsadvies met eventueel compressie therapie); 40% zou al of niet als ondersteuning diuretica voorschrijven.

In hoofdstuk vijf worden methodologische aspecten van het onderzoek van het staken van een behandeling belicht. In tegenstelling tot de methodologie van het onderzoeken van het gaan behandelen met nieuwe therapieën, is de methodologie van het onderzoeken van het staken van behandelingen nauwelijks ontwikkeld.

In hoofdstuk zes (methoden) worden het design en de uitvoering van de prevalentie studie, de stop-trial en de daaropvolgende niet experimentele follow-up procedure behandeld.

De prevalentie studie werd uitgevoerd in 4 opeenvolgende fases: (1) een inventarisatie om patiënten in de praktijken te vinden van 65 jaar en ouder die een diureticum gebruikten; (2) een enquête onder de patiënten; (3) een medisch dossier onderzoek van de patiënten die hun medewerking gaven via de enquête; (4) een inclusie procedure waarin de definitieve selectie van patiënten voor deelname aan de trial plaatsvond.

De trial werd uitgevoerd volgens een gerandomiseerd gecontroleerd design. Gedurende een periode van zes weken werden patiënten waarbij het staken van diuretica zinvol werd geacht, gevolgd. De interventiegroep bestond uit patiënten waarbij diuretica werden gestaakt, terwijl de controlegroep bestond uit patiënten die hun diureticagebruik continueerden. De belangrijkste uitkomstmaat was de verandering in de mate van enkeloedeem.

Na de trial werd een niet experimentele follow-up procedure uitgevoerd. Minimaal een half jaar na laatste meting voor de trial, werd nagegaan of, waarom en sinds hoelang diuretica werden gebruikt. Bovendien werd de ziektegeschiedenis van de patiënten in de periode volgend op de trial nagegaan.

De resultaten van de prevalentie studie worden gepresenteerd in hoofdstuk zeven. De praktijkpopulatie van 15 huisartspraktijken was gescreend op de criteria: leeftijd 65 jaar of ouder en het gebruik van diuretica. We spoorden 1202 patiënten op die voldeden aan deze criteria. Op basis van gegevens uit de zes geautomatiseerde praktijken die deelnamen aan de trial, vonden we een prevalentie van 17% voor het diuretica gebruik in de groep 65 jaar en ouder. Veertig procent van de patiënten die meewerkten aan onze enquête gaf aan de diuretica te gebruiken wegens hoge bloeddruk, 39% gebruikte diuretica wegens enkeloedeem. Reden voor het voorschrijven van diuretica aan deze patiënten was volgens hun artsen: in 55% van de gevallen hypertensie, in 23% decompensatio cordis en in 13% enkeloedeem. Na selectie, vonden wij 383 patiënten die diuretica gebruikten vanwege enkeloedeem. Uiteindelijk voldeden slechts 66 patiënten aan alle criteria om de diuretica te staken voor de trial. De meest voorkomende "contra-indicatie" voor het stoppen van diuretica was het risico op decompensatio cordis na staken. Daarnaast was de combinatie van de indicatie hypertensie naast de indicatie enkeloedeem, een belangrijke reden waarom diuretica niet gestaakt konden worden in het kader van onze trial. Het bleek dus moeilijk om patiënten te vinden waarbij het duidelijk geïndiceerd was de diuretica behandeling te staken op grond van het criterium: diuretica gebruik vanwege enkeloedeem zonder symptomen van hart-, lever- of nierfalen.

Wij concluderen dat alvorens diuretica voor te schrijven, een zorgvuldige afweging gemaakt zou moeten worden over de doelmatigheid daarvan. Het blijkt dat er vaak contra-indicaties zijn voor het staken van de diuretica als ze eenmaal gebruikt worden, zelfs in het geval van een relatief zwakke indicatie als enkeloedeem.

In hoofdstuk acht beschrijven we resultaten van de stop-trial. Uiteindelijk werden 63 patiënten opgenomen in de trial. De stopgroep bestond uit 34, de controlegroep uit 29 patiënten. Bij acht patiënten mislukte de poging de diuretica te staken. In vier gevallen vanwege duidelijke medische redenen, ondanks onze zorgvuldige selectie. Bij 26 van de 34 patiënten werden de diuretica succesvol gestopt gedurende een periode van 6 weken. Er trad een tijdelijk rebound oedeem op waarbij het oedeem gemiddeld 3.5% toenam (95% betrouwbaarheids-interval 1.8%-5.2%). Gemiddeld werd in de derde week na het staken van de diuretica, de sterkste mate van rebound oedeem gemeten. Daarna nam het oedeem af naar de uitgangswaarde.

Een half jaar na de trial bleek 62% van de patiënten waarbij diuretica gestaakt waren toch weer diuretica te gebruiken.

Er blijft onzekerheid bestaan over de lange termijn effecten van het staken van diuretica. In de periode na de trial, overleed 1 patiënt aan een myocard infarct, terwijl een andere patiënt een tijdelijke periode met symptomen van een CVA doormaakte. Beide hadden deelgenomen in de stopgroep. Een patiënt die deelgenomen had in de controle groep werd opgenomen in het ziekenhuis vanwege symptomen van een myocard infarct. Vanwege de niet experimentele opzet van de follow-up kunnen hier geen harde conclusies aan verbonden worden ten aanzien van verschillen tussen de stopgroep en de controlegroep.

Ons onderzoek toont aan dat het staken van diuretica bij ouderen die ze langdurig gebruiken uitvoerbaar is in een geselecteerde populatie. Op basis van de patiënten die de volledige experimentele periode doorliepen, concluderen wij dat het staken van diuretica bij patiënten die ze gebruiken wegens enkeloedeem zonder symptomen van hart-, lever- of nierfalen leidt tot een slechts tijdelijke toename van het oedeem. Het proces lijkt reversibel bij patiënten in een goede klinische conditie.

In hoofdstuk negen worden de belangrijkste bevindingen herhaald en de onderzoeksmethoden besproken. Bovendien worden aanbevelingen voor de praktijk en toekomstig onderzoek vermeld.

Bij slechts weinig patiënten bleek stoppen van diuretica in de trial toepasbaar. Het probleem van onnodig diuretica gebruik voor enkeloedeem lijkt niet zo omvangrijk als op basis van de literatuur en eerder onderzoek was geconcludeerd. Bovendien hadden veel patiënten die in de eerste instantie geselecteerd waren voor de trial toch een "contra-indicatie" voor het staken van diuretica. Wij verkregen sterke aanwijzingen dat het staken van diuretica niet leidt tot een belangrijke blijvende toename in de mate van enkeloedeem. Wel moet rekening gehouden worden met een tijdelijke toename van het oedeem. Er blijft echter onzekerheid over de lange termijn effecten van het staken, zowel op basis van de literatuurstudie als op basis van de trial die wij verrichtten. We concluderen dat het staken van diuretica alleen onder adequate medische begeleiding zou moeten plaatsvinden.

Toekomstig onderzoek zou duidelijkheid kunnen brengen in kwesties als:

- verschillen wat betreft sterkte en duur van het rebound effect tussen verschillende diuretica;
- de lange termijn effecten van het staken van diuretica.

In de toekomst zullen artsen meer en meer geconfronteerd worden met situaties waarin patiënten langdurig behandeld worden. Nader onderzoek van de mogelijkheid tot, en de effecten van staken van behandelingen verdient aanbeveling. Allerlei methodologische richtlijnen die geschikt zijn voor onderzoek naar effecten van het instellen van een therapie, zijn niet rechtstreeks toepasbaar op onderzoek van het staken van een therapie. Verdere ontwikkeling van methodes voor onderzoek naar het staken van therapieën lijkt daarom zinvol.